

**OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET
TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN
HIDROKSIETIL SELULOSA (HEC) DENGAN METODE
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI



Oleh :

UMI SALAMAH
K 100 030 007

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2007**

**OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET
TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN
HIDROKSIETIL SELULOSA (HEC) DENGAN METODE
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***



**UMI SALAMAH
K 100 030 007**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2007**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

**OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET
TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN
HIDROKSIETIL SELULOSA (HEC) DENGAN METODE
*SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh:

UMI SALAMAH

K 100 030 007

**Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada tanggal: Juli 2007**

**Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,**

Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt.

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

T.N. Saifullah S., M.Si., Apt.

Suprpto, S.Si., Apt.

Penguji:

1. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt.

1 _____

2. Erindyah Retno W, M.Si., Apt.

2 _____

3. T.N. Saifullah S., M.Si., Apt.

3 _____

4. Suprpto, S.Si., Apt.

4 _____

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

“ Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu. Dan sesungguhnya yang demikian itu sungguh berat, kecuali bagi orang-orang yang khusyuk.”

(QS. Al-Baqarah :45)

“Sesungguhnya sesudah kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain. Dan hanya kepada Allah-lah hendaknya kamu berharap.”

(QS. Al-Insyirah :6-8)

Cara menghilangkan rasa takut adalah dengan menjalani atau melakukan hal yang kita takuti tersebut.

(HR. Ibnu Hibban dan Baihaqi)

Ujian bagi seseorang yang sukses bukanlah pada kemampuannya untuk mencegah munculnya masalah, tetapi pada waktu menghadapi dan menyelesaikan setiap kesulitan saat masalah itu terjadi.

(David J. Schwartz)

**Sebuah karya kecil untuk:
Bapak dan Ibu tercinta
Almamater**

DEKLARASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, Juli 2007

Peneliti

(Umi Salamah)

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji bagi Allah SWT, karena atas limpahan karunia-Nya penulis memiliki kesempatan untuk menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

Skripsi yang berjudul **“OPTIMASI FORMULASI SEDIAAN LEPAS LAMBAT TABLET TEOFILIN DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA (EC) DAN HIDROKSIETIL SELULOSA (HEC) DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”** disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana strata 1 (S1) Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Penulis banyak mendapatkan bimbingan, dukungan dan bantuan dari berbagai pihak sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan tepat waktu. Untuk itu penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
2. Dirjen DIKTI melalui Program Hibah Kompetensi A-2 Batch III 2006, yang telah mendanai penelitian ini.
3. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Suprpto, S.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini.

5. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt. selaku penguji I yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji skripsi ini.
6. Erindyah Retno W, M.Si., Apt. selaku penguji II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji skripsi ini.
7. Tri Yulianti, S.F., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan.
8. Staf laboran dari bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, yang telah bersedia membantu selama pelaksanaan skripsi ini.
9. Para dosen dan staf pengajar di lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta yang telah membekali berbagai pengetahuan sehingga penulis mampu untuk menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
10. Berbagai pihak yang secara tidak langsung telah membantu baik moral maupun material dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan khususnya dapat bermanfaat bagi penulis sendiri.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Surakarta, Juli 2007

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN MOTTO DAN PERSEMBAHAN	iv
DEKLARASI	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Tinjauan Pustaka	3
1. Sediaan lepas lambat	3
2. Formulasi sediaan lepas lambat.....	7
3. Matriks.....	8
4. Disolusi.....	9
5. Optimasi model <i>simplex lattice design</i>	13

6. Pemerian zat aktif dan matriks	15
a. Teofilin	15
b. Etil selulosa	16
c. Hidroksietil selulosa	17
E. Hipotesis	17
BAB II. METODE PENELITIAN	19
A. Kategori Penelitian dan Rancangan Penelitian	19
B. Bahan	19
C. Alat	19
D. Jalan Penelitian	20
1. Skema penelitian	20
2. Formula tablet	21
3. Pembuatan granul dengan metode granulasi basah	21
4. Pemeriksaan sifat alir granul	21
5. Pengempaan tablet	22
6. Pemeriksaan sifat fisik tablet	22
a. Keseragaman bobot tablet	22
b. Kekerasan tablet	22
c. Kerapuhan tablet	22
7. Uji Disolusi Tablet	23
a. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4	23
b. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	23
c. Pembuatan kurva baku	23
d. Uji disolusi	24

8. Persamaan dan profil sifat fisik terpilih berdasarkan <i>simplex lattice design</i>	24
E. Metode Analisis	26
BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
A. Pembuatan Granul	27
B. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul.....	28
C. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	30
1. Keseragaman bobot tablet	31
2. Kekerasan tablet	32
3. Kerapuhan tablet.....	34
D. Disolusi Tablet.....	35
1. Linieritas disolusi	37
2. Kecepatan disolusi teofilin	38
E. Penentuan Formula Optimum dengan Metode <i>Simplex Lattice Design</i>	40
F. Verifikasi Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i>	43
1. Kecepatan alir.....	43
2. Kerapuhan.....	44
3. Linieritas disolusi	45
4. Kecepatan Disolusi	46
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
A. Kesimpulan	48
B. Saran	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula Tablet dengan Bahan Pengikat Solusio Gelatin 10%	21
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	29
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin.....	31
Tabel 4. Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin	36
Tabel 5. Hasil Perhitungan R total Tablet Lepas Lambat Teofilin	42
Tabel 6. Hasil Uji Prediksi dan Verifikasi Formula Pembanding.....	43
Tabel 7. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Alir	44
Tabel 8. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kerapuhan	45
Tabel 9. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Linieritas Disolusi	46
Tabel 10. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Disolusi	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Profil Hubungan Kadar Obat Dalam Darah Terhadap Waktu untuk Bentuk Sediaan Padat Konvensional dan Produk Aksi Berulang.....	4
Gambar 2. Profil Umum Kadar bahan aktif di Dalam Darah Setelah Penggunaan Obat Oral	5
Gambar 3. Disolusi Obat dari Suatu Padatan Matriks	9
Gambar 4. <i>Simplex Lattice Design</i> Model Linier	13
Gambar 5. Struktur Molekul Teofilin	15
Gambar 6. Struktur Molekul Etil Selulosa.....	16
Gambar 7. Struktur Molekul Hidroksietil selulosa	17
Gambar 8. Skema Pembuatan Tablet Lepas Lambat Teofilin dan Pemilihan Formula Optimum dengan Pendekatan <i>Simplex</i> <i>Lattice Design</i>	20
Gambar 9. Profil Kecepatan Alir Granul Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	30
Gambar 10. Profil Keceragaman Bobot Tablet Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i>	32
Gambar 11. Profil Kekerasan Tablet Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex</i> <i>Lattice Design</i>	33
Gambar 12. Profil Kerapuhan Tablet Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex</i> <i>Lattice Design</i>	35

Gambar 13. Profil Hubungan Antara Banyaknya Teofilin Terdisolusi (%)	
Sebagai Fungsi Waktu	36
Gambar 14. Profil Linieritas Disolusi Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex</i>	
<i>Lattice Design</i>	37
Gambar 15. Profil Kecepatan Disolusi Berdasarkan Pendekatan <i>Simplex</i>	
<i>Lattice Design</i>	40
Gambar 16. Profil Kecepatan Alir Berdasarkan Prediksi dengan	
Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi.....	43
Gambar 17. Profil Kerapuhan Berdasarkan Prediksi dengan Pendekatan	
<i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi	44
Gambar 18. Profil Linieritas Disolusi Berdasarkan Prediksi dengan	
Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi.....	45
Gambar 19. Profil Kecepatan Disolusi Berdasarkan Prediksi dengan	
Pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> dan Hasil Verifikasi.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Kurva Baku Teofilin.....	51
Lampiran 2. Perhitungan Penyesuaian Formula Setelah Dilakukan Orientasi Terhadap Jumlah Bahan Pengikat yang Dibutuhkan Tiap Formula	52
Lampiran 3. Data Hasil Pemeriksaan Sifat Alir Granul	53
Lampiran 4. Data hasil pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Teofilin	54
Lampiran 5. Persamaan Matematis Sifat Fisik Granul dan Tablet Terpilih ..	61
Lampiran 6. Data Hasil Uji Verifikasi.....	62
Lampiran 7. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Alir	63
Lampiran 8. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kerapuhan	65
Lampiran 9. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Linieritas Disolusi	67
Lampiran 10. Hasil Analisis <i>Paired Sample t-test</i> Kecepatan Disolusi.....	69

DAFTAR SINGKATAN

CV	<i>coefficient of variation</i>
EC	Etil selulosa
HEC	Hidroksietil selulosa
Mg Stearat	Magnesium stearat
NaOH	Natrium hidroksida
SD	Standar deviasi
R total	Respon total

INTISARI

Formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat melepaskan obat secara lambat dan konstan sehingga dengan sekali pemakaian obat diharapkan bekerja dalam jangka waktu yang lama. Matriks merupakan salah satu cara dalam formulasi sediaan lepas lambat yang dapat mengontrol kecepatan pelepasan teofilin. Matriks yang digunakan yaitu EC dan HEC. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh EC dan HEC terhadap sifat fisik tablet teofilin serta untuk mengetahui perbandingan EC dan HEC yang dapat membentuk sediaan lepas lambat teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum dan pola pelepasan yang mengikuti orde nol.

Penelitian ini menggunakan 3 rancangan formula yaitu F I (100% EC), F II (50% EC:50% HEC) serta F III (100% HEC) yang dioptimasi dengan metode *simplex lattice design*, dalam metode ini akan diperoleh persamaan matematis. Kecepatan alir digunakan sebagai parameter sifat fisik granul, kerapuhan digunakan sebagai parameter sifat fisik tablet, sedangkan linieritas dan kecepatan disolusi digunakan sebagai parameter pelepasan teofilin. Penentuan formula optimum diperoleh dari respon total yang paling besar dan selanjutnya dilakukan verifikasi. Hasil penelitian dari prediksi dan verifikasi dibandingkan secara statistik menggunakan *paired sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%.

Formula optimum yang diperoleh yaitu formula yang mengandung 100% EC. Untuk verifikasi dipilih formula 80% HEC:20% EC dan 70% HEC:30% EC. Hasil *paired sample t-test* menunjukkan bahwa persamaan kecepatan alir granul dan linieritas disolusi tidak *valid*, sedangkan kerapuhan tablet dan kecepatan disolusi *valid*. Adanya kombinasi antara EC dan HEC dapat menurunkan kecepatan alir granul dan kerapuhan tablet serta tidak mempengaruhi linieritas dan kecepatan disolusi teofilin.

Kata kunci: Teofilin, etil selulosa, hidroksietil selulosa, *simplex lattice design*.